

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11494

研究課題名(和文) 網羅的RNA解析をもちいた杆体細胞錐体細胞分化機構の解明

研究課題名(英文) Development of Rhodopsin expressing photoreceptors

研究代表者

鈴木 知子 (Suzuki, Tomoko)

聖マリアンナ医科大学・医学部・講師

研究者番号：80598756

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々の株化網膜前駆細胞は視細胞前駆細胞としてSDF1に反応して優先的に杆体視細胞、MCP1に反応して優先的に錐体視細胞へと分化する。その分化機構を解析した。SDF1を添加して経時的に細胞株を回収後、次世代シーケンサーを用いて全転写パターンを分析した。得られた結果をKEGG databaseを対象にBioinformaticな解析を行った。SDF1ではThyroid hormone synthesis経路が活性化された。この成績はThyroid hormone synthesis経路と Thyroid hormone Receptor 以下の経路の両者が視細胞分化に必要な事を示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

網膜組織は神経網膜と網膜色素上皮から構成されている。神経網膜は発生学的に中枢神経系由来の組織であり一旦障害を受けるとその修復は困難である。網膜疾患での失明の主要な原因は視細胞変性であり、最終的に視細胞に分化できる神経網膜前駆細胞株の確立とそれを用いた網膜構成細胞の分化の調節機構の解明が待ち望まれている。我々はこの過程にケモカインSDF1が関わる様式を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We cloned retinal progenitor cells from mouse ES cells and iPS cells. The cell lines have the properties of photoreceptor precursor cells and preferentially differentiate into rod photoreceptor cells in response to the chemokine SDF1 and cone photoreceptor cells in response to MCP1. The differentiation mechanism was analyzed. After adding SDF1, total transcription pattern of each cell was analyzed using a next-generation sequencer. The obtained data was bioinformatically analyzed using the iPathway Guide for the KEGG database. We have shown that the Thyroid hormone synthesis pathway was activated by SDF1. It has been known that the pathways below the Thyroid hormone Receptor are importantly involved in the differentiation of photoreceptor precursor cells into rod photoreceptors. Thus, both of Thyroid hormone pathway are required for photoreceptor differentiation. Similarly, ALS pathway involving SOD1 and the anti-apoptotic protein Bcl-2 is required for photoreceptor differentiation.

研究分野：再生医学

キーワード：視細胞 ロドプシン 杆体視細胞 SDF1

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

網膜組織は光情報受容の主体である神経網膜と網膜色素上皮から構成されている。神経網膜は発生学的に中枢神経系由来の組織であり一旦障害を受けるとその修復は困難である。

近年、理化学研究所の高橋らはヒト iPS 細胞から視細胞などを含む神経網膜や網膜色素上皮細胞などの目の構成細胞を分化誘導しそれらを用いた臨床研究を行なっている。網膜疾患での失明の主要な原因は視細胞変性であり、一方最近増加している緑内障では網膜神経節細胞の変性が問題となる。最終的に神経節細胞や視細胞に分化できる神経網膜前駆細胞株の確立とそれらを用いた網膜構成細胞の分化の調節機構の解明が待ち望まれている。

視細胞は明暗を感知する杆体視細胞と色覚を担う錐体視細胞とに大別される。これまでに視細胞の発生に關与する多くの転写因子が同定された。Maf 群転写因子 Nrl (neural retina leucine zipper) 及び核内受容体 Nr2e3 (nuclear receptor subfamily 2, group E, member 3) は杆体視細胞に特異的に発現し、杆体視細胞に特異的な遺伝子発現を活性化、S 錐体に特異的な遺伝子発現を抑制する。ホメオボックス型転写因子 CRX (cone-rod homeobox containing gene) はロドプシンをはじめとする網膜特異的な遺伝子の発現をもたらす。しかしこの過程で、網膜前駆細胞から神経節細胞や双極細胞、さらに視細胞前駆細胞から杆体視細胞と錐体視細胞とに分化する段階に関わる分子やその受容体、その後の細胞内シグナル伝達の詳細は不明である。そこで我々はマウス ES 細胞に pax6 を遺伝子導入した後、限界希釈法を用いることで網膜神経前駆細胞株の樹立に成功した (Ophthalmic Research 2009;43:79-91)。

さらに iPS 細胞に pax6 を導入し限界希釈後に視細胞前駆細胞株を作成した (Neuroscience Letters 2012;509:116-120)。

Table 2.2.1: Top pathways and their associated p-values

Pathway name	Pathway Id	p-value	p-value (FDR)	p-value (Bonferroni)
Thyroid hormone synthesis	04918	0.004	0.939	0.939
MicroRNAs in cancer	05206	0.033	0.999	1.000
Cell cycle	04110	0.037	0.999	1.000
Ribosome*	03010	0.060	0.999	1.000
Maturity onset diabetes of the young	04950	0.096	0.999	1.000

\* the p-value corresponding to the pathway was computed using only over-representation analysis.

#### Thyroid hormone synthesis (KEGG: 04918)

Thyroid hormones triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) are essential for normal development, growth and metabolic homeostasis in all vertebrates, and synthesized in the thyroid gland. The functional unit of the thyroid gland is the follicle, delimited by a monolayer of thyrocytes. Polarized thyrocytes surround the follicular lumen; with their basal and apical surfaces facing the bloodstream and the lumen, respectively. To synthesize thyroid hormones, thyrocytes take up iodide at their basal side and concentrate it into the lumen. They also secrete in this lumen the specialized protein thyroglobulin (TG) which serves as a store for the hormones. In the follicular lumen oxidation of iodine, iodination of tyrosines (MIT, 3-moniodotyrosine; DIT, 3,5-diiodotyrosine) and coupling of iodotyrosines takes place on tyrosine residues in TG, resulting in T3 and T4 synthesis. Iodinated TG is resorbed through the apical membrane and degraded to form T3/T4 in lysosomes; the T3/T4 is then secreted through the basal membrane.

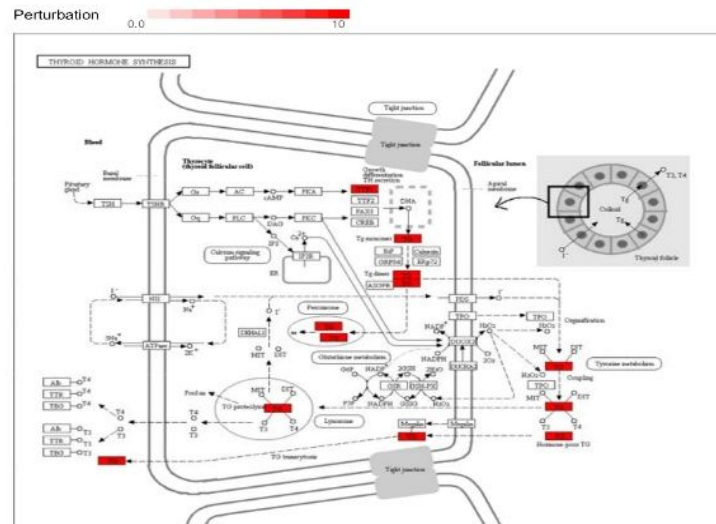


図1. 非刺激状態から SDF1 刺激 8 時間で誘導される遺伝子群

Fig. 2.2.1: Thyroid hormone synthesis (KEGG: 04918): The pathway diagram is overlaid with the computed perturbation of each gene. The perturbation accounts both for the gene's measured fold change and for the accumulated perturbation propagated from any upstream genes (accumulation). The highest negative perturbation is shown in dark blue, while the highest positive perturbation in dark red. The legend describes the values on the gradient. Note: For legibility, one gene may be represented in multiple places in the diagram and one box may represent multiple genes in the same gene family. A gene is highlighted in all locations it occurs in the diagram. For each gene family, the color corresponding to the gene with the highest absolute perturbation is displayed.

### 2. 研究の目的

網膜組織は光情報受容の主体である神経網膜と網膜色素上皮から構成されている。神経網膜は発生学的に中枢神経系由来の組織であり一旦障害を受けるとその修復は困難である。

近年、理化学研究所の高橋らはヒト iPS 細胞から視細胞などを含む神経網膜や網膜色素上皮細胞などの目の構成細胞を分化誘導しそれらを用いた臨床研究を行なっている。網膜疾患での

失明の主要な原因は視細胞変性であり、一方最近増加している緑内障では網膜神経節細胞の変性が問題となる。最終的に神経節細胞や視細胞に分化できる神経網膜前駆細胞株の確立とそれを用いた網膜構成細胞の分化の調節機構の解明が待ち望まれている。

視細胞は明暗を感知する杆体視細胞と色覚を担う錐体視細胞とに大別される。これまでに視細胞の発生に関与する多くの転写因子が同定された。Maf 群転写因子 Nrl (neural retina leucine zipper) 及び核内受容体 Nr2e3 (nuclear receptor subfamily 2, group E, member 3) は杆体視細胞に特異的に発現し、杆体視細胞に特異的な遺伝子発現を活性化、S 錐体に特異的な遺伝子発現を抑制する。ホメオボックス型転写因子 CRX (cone-rod homeobox containing gene) はロドプシンをはじめとする網膜特異的な遺伝子の発現をもたらす。しかしこの過程で、網膜前駆細胞から神経節細胞や双極細胞、さらに視細胞前駆細胞から杆体視細胞と錐体視細胞とに分化する段階に関わる分子やその受容体、その後の細胞内シグナル伝達の詳細は不明である。そこで我々はマウス ES 細胞に pax6 を遺伝子導入した後、限界希釈法を用いることで網膜神経前駆細胞株の樹立に成功した (Ophthalmic Research 2009;43:79-91)。さらに iPS 細胞に pax6 を導入し限界希釈後に視細胞前駆細胞株を作成した (Neuroscience Letters 2012;509:116-120)。

我々は網膜前駆細胞を数十株樹立したが、そのうちの mRNA と細胞表面抗原で調べた限り全く差異の無い 10 株について詳細に解析した。網膜前駆細胞を分化誘導培地で培養前後の視細胞前駆細胞マーカーである CD73 と SDF1 受容体である CXCR4 との二重染色を行うと、細胞株で発現強度に差は認められるものの、CD73 陽性細胞は CXCR4 を強く発現した。網膜前駆細胞株 10 クローンのうち 8 クローンでは SDF1 との培養でロドプシン、CRX、RX1、NRL の mRNA 発現が濃度依存性に増強する。この作用が CXCR4 を介した SDF1 によるものである事は特異的な阻害剤 AMD3100 の添加実験による CD73 蛋白とロドプシン蛋白の発現抑制から示された。

興味深い事に、SDF1 は CRX の mRNA 発現を増強するのみならず、転写因子である CRX の核内移行を誘導した。SDF1 はロドプシンプロモーターの遺伝子転写を CRX の活性化、核内移行を介して増強した。培養終了時 (mature) には細胞質は楕円形から長方形となりロドプシンは核から離れた細胞質全体に存在する。現時点で一部の細胞株ではほぼ 100% に近いロドプシン陽性細胞が得られる。一方で SDF1 は iPS 由来網膜前駆細胞の網膜神経節細胞への分化は強く抑制する。ES 細胞から樹立した網膜前駆細胞株は、iPS 由来網膜前駆細胞株と未分化段階ではそれらが発現する分子レベルではほとんど差異は無いにも関わらずこちらは優先的に網膜神経節細胞に分化する。このメカニズムの解析は両者の株化網膜前駆細胞を培養して、比較検討することで詳細に解明できる。

上記の細胞を精製純化して、次世代シーケンサーを使用して Bioinformatic な解析を始めている。

我々が樹立した株化 pax6 導入 iPS 細胞は網膜神経前駆細胞の中でも視細胞前駆細胞に相当する分化段階の細胞と考える。しかしその分化メカニズムや細胞相互の関連性はあまり明らかではない。ここでは詳細は述べていないが、この細胞は視細胞分化のシグナルである SDF1 が作用すると、brn の発現が抑制され網膜神経節細胞への分化が遮断される。

我々の研究は網羅的トランスクリプトーム解析を網膜細胞に行い、臨床的には全く分子病態の明らかではない色覚異常をもたらす分子を同定できる可能性がある。

我々の実験系ではクローンレベルで視細胞前駆細胞の杆体視細胞と錐体視細胞の分化メカニズムを詳細に解析することができる。このような細胞系はこれまで報告が無く、それを用いた成果として既にその分化に SDF1、MCP1 や FGF が重要に関わることを見出した (論文投稿中)。今後は細胞分化で誘導される転写因子や epigenetic 調節を解明し、視細胞前駆細胞の細胞内シグナル伝達機構にどのような変化をもたらして成熟視神経が分化誘導されるのかを明らかにする。この知見を応用すれば高度に純化された視細胞を *in vitro* で作成することが容易になり、それらは網膜疾患への移植治療への応用できる。高純度の視神経を移植しより安全でより完全な視力回復が可能な移植法を樹立する為の基礎検討として極めて重要である。

### 3. 研究の方法

我々がマウス iPS 細胞から作成したクローン化 pax6 導入細胞の一部 (10 株) の中で 8 クローンは視細胞前駆細胞の分化段階に対応する細胞株で *in vitro* でも *in vivo* でも杆体視細胞と錐体視細胞に分化する。これらの細胞株はケモカイン MCP1 に反応して錐体視細胞が優位な分化を遂げるが、一般的にその受容体と考えられる CCR2 を発現していないことから、未同定の受容体を発現しているものと推定している。

一方、残りの 2 クローンは錐体視細胞に分化するが、杆体視細胞はほとんど分化しない。

我々はほぼ同様の手法、即ちマウス ES 細胞に pax6 を遺伝子導入した後、限界希釈法を用いて Nestin, Musashi1, Six3, 網膜前駆細胞の分化に関わる転写因子 Chx10 を同時に発現する網膜神経前駆細胞株を樹立した。同様にマウス ES 細胞から樹立した網膜神経節細胞前駆細胞株 (3 株) から成熟網膜神経節細胞を高純度に精製し回収する。高純度な網膜の構成細胞を、具体的には網膜神経節細胞、杆体視細胞と錐体視細胞を用いて網羅的なトランスクリプトーム解析を行う。



Table 2.2.1: Top pathways and their associated p-values

Pathway name	Pathway Id	p-value	p-value (FDR)	p-value (Bonferroni)
p53 signaling pathway	04115	0.001	0.305	0.305
Choline metabolism in cancer	05231	0.010	0.796	1.000
Chronic myeloid leukemia	05220	0.010	0.796	1.000
Acute myeloid leukemia	05221	0.036	0.998	1.000
Non-small cell lung cancer	05223	0.041	0.998	1.000

\* the p-value corresponding to the pathway was computed using only over-representation analysis.

### p53 signaling pathway (KEGG: 04115)

p53 activation is induced by a number of stress signals, including DNA damage, oxidative stress and activated oncogenes. The p53 protein is employed as a transcriptional activator of p53-regulated genes. This results in three major outputs; cell cycle arrest, cellular senescence or apoptosis. Other p53-regulated gene functions communicate with adjacent cells, repair the damaged DNA or set up positive and negative feedback loops that enhance or attenuate the functions of the p53 protein and integrate these stress responses with other signal transduction pathways.

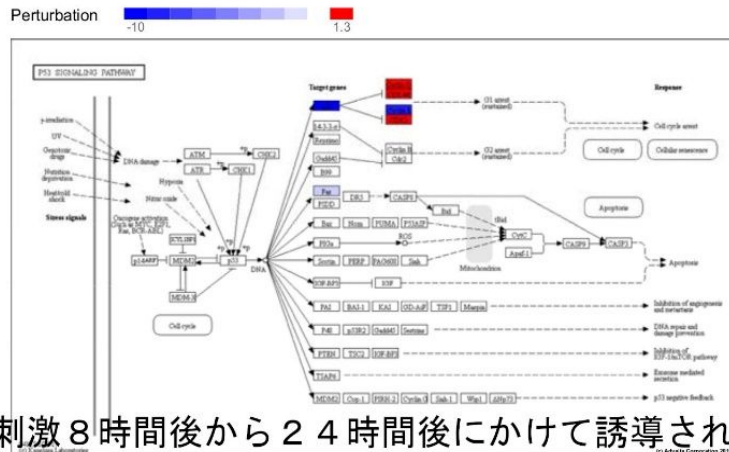


図2.SDF1刺激8時間後から24時間後にかけて誘導される遺伝子群

Fig. 2.2.1: p53 signaling pathway (KEGG: 04115): The pathway diagram is overlaid with the computed perturbation of each gene. The perturbation accounts both for the gene's measured fold change and for the accumulated perturbation propagated from any upstream genes (accumulation). The highest negative perturbation is shown in dark blue, while the highest positive perturbation in dark red. The legend describes the values on the gradient. Note: For legibility, one gene may be represented in multiple places in the diagram and one box may represent multiple genes in the same gene family. A gene is highlighted in all locations it occurs in the diagram. For each gene family, the color corresponding to the gene with the highest absolute perturbation is displayed.

## 4. 研究成果

全 mRNA から cDNA ライブラリを合成した後で Illumina HiSeq2000 あるいは Ion PGM シーケンサーを用いて全配列を解析した。Illumina では RNA-Seq データ解析は、2x 50 bp のランで約 3000 万リードで行う。一次解析はシーケンサー装置で行い、塩基およびクオリティ値を Fastq 形式で算出し、ファイルサイズは約 3 GB 程度のデータを得た。この結果をもとに二次解析を行いリファレンスゲノムへのアライメント、カウント、補正を行った。ここでは Bowtie、TopHat、Cufflinks への無料アクセスが可能な Galaxy (リンク先は galaxy.psu.edu)、あるいは一部は有料であるが GiNeS (次世代シーケンシング対応ゲノム解析クラウドサービス) を用いてデータベース化した後に必要な情報のみを取捨選択し解析を行った。

同一の視細胞前駆細胞に対して杆体視細胞を優先的に誘導する SDF1 刺激と錐体視細胞を誘導する MCP1 刺激と非刺激状態で mRNA を回収して行った現時点の検討結果を示す。右上の比較図から同一の視細胞前駆細胞に SDF1 処理 (杆体視細胞誘導) と MCP1 処理 (錐体視細胞誘導) を行った場合には 37 遺伝子が 5% の有意差をもって発現に差異を認めた。

得られたデータを Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) database を対象に iPathwayGuide を用いた Bioinformatic な解析を行った。具体的には q value の閾値を 1 とし (cut off 無し) で多変量解析法を実施した。

非刺激状態の株化網膜前駆細胞 clone17 を SDF1 刺激して 8 時間後に強く誘導される代謝経路を図 1 に示した。優位な代謝経路として、Thyroid hormone synthesis, MicroRNAs in cancer, Cell cycle, Ribosome, Maturity onset diabetes of the young の経路として同定された。具体的には Thyroid hormone synthesis 経路では赤で示される遺伝子産物の誘導が認められる。既に網膜視細胞の分化には甲状腺ホルモンとその受容体関連分子が関与することが報告されている事と一致した所見である。

一方で、SDF1 刺激して 8 時間後から 24 時間後に誘導される代謝経路を図 2 に示した。SDF1 刺激 24 時間後に誘導されるのは p53 signaling pathway, Choline metabolism in cancer, Chronic myeloid leukemia, Acute myeloid leukemia, Non-small cell lung cancer の代謝経路であった。p53 signaling pathway では図 2 の赤の経路が増強され、青の経路は抑制され、これらが rhodopsin 陽性視細胞分化に係る可能性がある。

MCP1 刺激も網膜視細胞の分化を誘導するが、rhodopsin 陽性視細胞分化の程度は SDF1 刺激よりも弱いことを観察している。そこで図 3 に SDF1 刺激と MCP1 刺激後に誘導される代謝経路の違いに着目した。MCP1 では Thyroid hormone synthesis, Nitrogen metabolism, Prostate cancer, Peroxisome, Platinum drug resistance 経路が変動している。rhodopsin 陽性視細胞分化には Thyroid hormone synthesis 経路の活性化が重要で、おそらくは Thyroid hormone synthesis 経路を SDF1 は誘導に働き、MCP1 は抑制に働くことで、rhodopsin 陽性視細胞分化を誘導し opsin 陽性視細胞分化を抑制すると考えている。

以上の結果から、非刺激状態に比較して SDF1 刺激では Thyroid hormone synthesis 経路が活性化されていることが示された。これまでに視細胞前駆細胞からの杆体視細胞への分化には Thyroid hormone Receptor 以下の経路が重要に関わることが知られているが、我々の成績は Thyroid hormone synthesis 経路と Thyroid hormone Receptor 以下の経路の両者が視細胞分化に必要な事を示している。同様の解析の結果から Superoxide dismutase (SOD)1 と抗アポトーシス蛋白 Bcl-2 が関わる Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 経路も視細胞分化に必要な事が示された。これらの成績を統合することで神経網膜の発生分化を分子レベルで解明して理解し正常分化に対する理解だけでなく多くの網膜疾患の病態を分子レベルで理解することが可能になる。

現在、これらの代謝経路の変化が普遍的な変化であるのか、その他の細胞株をもちいて解析は進行中であり、今後の進展が待たれる。

Table 2.2.1: Top pathways and their associated p-values

Pathway name	Pathway Id	p-value	p-value (FDR)	p-value (Bonferroni)
Thyroid hormone synthesis	04918	0.029	0.955	1.000
Nitrogen metabolism*	00910	0.038	0.955	1.000
Prostate cancer*	05215	0.040	0.955	1.000
Peroxisome*	04146	0.044	0.955	1.000
Platinum drug resistance	01524	0.059	0.955	1.000

\* the p-value corresponding to the pathway was computed using only over-representation analysis.

#### Thyroid hormone synthesis (KEGG: 04918)

Thyroid hormones triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) are essential for normal development, growth and metabolic homeostasis in all vertebrates, and synthesized in the thyroid gland. The functional unit of the thyroid gland is the follicle, delimited by a monolayer of thyrocytes. Polarized thyrocytes surround the follicular lumen; with their basal and apical surfaces facing the bloodstream and the lumen, respectively. To synthesize thyroid hormones, thyrocytes take up iodide at their basal side and concentrate it into the lumen. They also secrete in this lumen the specialized protein thyroglobulin (TG) which serves as a store for the hormones. In the follicular lumen oxidation of iodine, iodination of tyrosines (MIT, 3-monoiodotyrosine; DIT, 3,5-diiodotyrosine) and coupling of iodotyrosines takes place on tyrosine residues in TG, resulting in T3 and T4 synthesis. Iodinated TG is resorbed through the apical membrane and degraded to form T3/T4 in lysosomes; the T3/T4 is then secreted through the basal membrane.

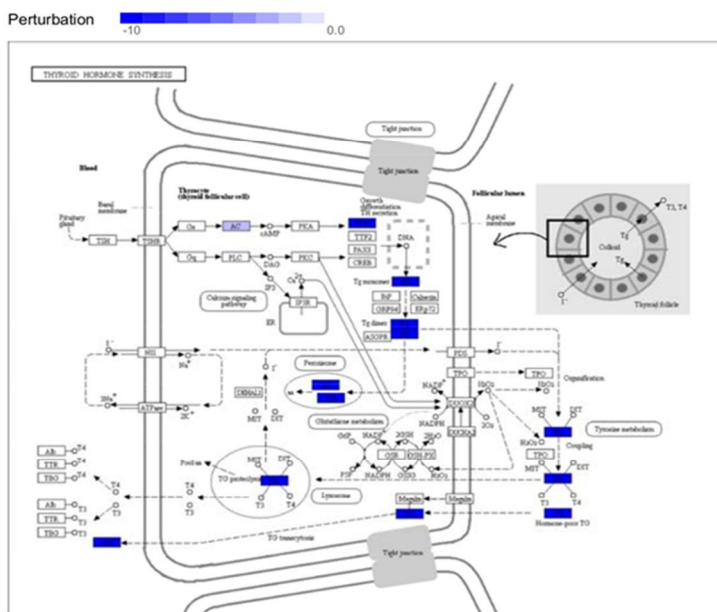


図 3 SDF1 刺激と MCP1 刺激で誘導される遺伝子群の違い

Fig. 2.2.1: Thyroid hormone synthesis (KEGG: 04918): The pathway diagram is overlaid with the computed perturbation of each gene. The perturbation accounts both for the gene's measured fold change and for the accumulated perturbation propagated from any upstream genes (accumulation). The highest negative perturbation is shown in dark blue, while the highest positive perturbation in dark red. The legend describes the values on the gradient. Note: For legibility, one gene may be represented in multiple places in the diagram and one box may represent multiple genes in the same gene family. A gene is highlighted in all locations it occurs in the diagram. For each gene family, the color corresponding to the gene with the highest absolute perturbation is displayed.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Suzuki N, Shimizu J, Takai K, Arimitsu N, Suzuki T, Fujiwara N	4. 巻 1
2. 論文標題 Cellular and molecular mechanisms governing functional recovery of dementia mice after neuronal cell transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience and Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu J, Kubota T, Takada E, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, Murayama MA, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Suzuki N	4. 巻 13
2. 論文標題 Propionate-producing bacteria in the intestine may associate with skewed responses of IL10-producing regulatory T cells in patients with relapsing polychondritis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0203657
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0203657	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu J, Kubota T, Takada E, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Suzuki N	4. 巻 38
2. 論文標題 Relative abundance of Megamonas hypermegale and Butyrivibrio species decreased in the intestine and its possible association with the T cell aberration by metabolite alteration in patients with Behcet's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Rheumatol	6. 最初と最後の頁 1437-1445
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10067-018-04419-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu Jun, Suzuki Tomoko, Hirotsu Chieko, Ueno Hiroki, Takada Erika, Arimitsu Nagisa, Ueda Yuji, Wakisaka Sueshige, Suzuki Noboru	4. 巻 Jan14
2. 論文標題 Interaction between SDF1 and CXCR4 Promotes Photoreceptor Differentiation via Upregulation of NF B Pathway Signaling Activity in Pax6 Gene-Transfected Photoreceptor Precursors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ophthalmic Research	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000503929	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arimitsu Nagisa, Takai Kenji, Fujiwara Naruyoshi, Shimizu Jun, Ueda Yuji, Wakisaka Sueshige, Hirotsu Chieko, Murayama Masanori A., Suzuki Tomoko, Suzuki Noboru	4. 巻 320
2. 論文標題 Roles of Reelin/Disabled1 pathway on functional recovery of hemiplegic mice after neural cell transplantation; Reelin promotes migration toward motor cortex and maturation to motoneurons of neural grafts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 112970 ~ 112970
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.expneurol.2019.112970	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki N, Arimitsu N, Shimizu J, Takai K, Hirotsu C, Takada E, Ueda Y, Wakisaka S, Fujiwara N, Suzuki T.	4. 巻 26
2. 論文標題 Neuronal cell sheets of cortical motor neuron phenotype derived from human iPS cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Transplantation	6. 最初と最後の頁 1355-1364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0963689717720280.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

#### 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	鈴木 登  (Suzuki Noboru)  (40235982)	聖マリアンナ医科大学・医学部・教授    (32713)	